

6. Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS)

Isabel Fernández Carvajal

Instituto de Biología y Genética Molecular
Universidad de Valladolid

Se le llama FXTAS a un nuevo síndrome descrito por primera vez en el año 2001, consistente en un desorden neurológico multisistémico, temblor y ataxia (inestabilidad al caminar) como signos principales (Hagerman y cols., 2001), en pacientes portadores de premutación (PM) en el gen FMR1, no en pacientes con mutación completa.

Hasta hace pocos años, los hombres con PM se consideraban como ausentes de patología clínica ligada a esta alteración genética (Fu y cols., 1991), lo que han desmentido estudios posteriores, describiéndose el síndrome FXTAS como una nueva entidad ligada al estado de portador de PM.

Los primeros casos de FXTAS fueron 5 varones con premutaciones de entre 78-98 repeticiones CGG, que presentaban temblor intencional progresivo, parkinsonismo, déficit cognitivo, atrofia cerebral generalizada visible en la resonancia magnética e impotencia. Todos ellos estaban en su sexta década de vida (Leehey y cols., 2003). En el mismo año, Roger y cols. (2003), describen que los hombres con premutación presentando temblor, paso inestable y demencia, eran abuelos de niños X Frágiles. En su trabajo utilizaron como controles a los abuelos paternos de esas mismas familias.

En 2004 Hagerman y cols. describieron el caso de 5 mujeres con PM en FMR1 con síntomas de temblor y ataxia, por lo que recibieron el diagnóstico de FXTAS. Ninguna de ellas presentaba demencia.

Características clínicas

La **ataxia** del FXTAS se caracteriza por una dificultad para andar que puede estar asociada con dismetría (calculan mal las distancias) y dificult-

tad para articular palabras. Aproximadamente el 90% de los pacientes con FXTAS presentan dificultades al caminar con aumento de la base de sustentación (separan los pies al andar) y dificultad para coordinar los pasos, lo que provoca caídas frecuentes y que la mayoría de estos pacientes necesiten algún tipo de soporte de ayuda para caminar (Hagerman y cols., 2004; Baba y cols., 2005).

El **temblor** lo presentan alrededor de un 90 % de los afectados con FXTAS (Hagerman y cols., 2004; May y cols., 2005). Suele comenzar en la mano dominante y con el tiempo afecta a ambas manos. Pero este temblor puede ser variable (temblor de reposo, temblor postural, etc.). Solamente el 10% presenta el temblor de reposo como el único tipo de temblor. Generalmente va progresando a lo largo de los años y acaba por afectar a las actividades de la vida diaria.

Otras características patológicas asociadas con la ataxia y el temblor

En este Síndrome son frecuentes: signos de **Parkinsonismo**, incluido temblor al reposo, bradikinesia (enlentecimiento de movimientos) en el 60% de los pacientes, **rigidez** prioritariamente en las extremidades superiores e inestabilidad (Greco y cols., 2002; Jacquemont y cols., 2004). Está descrito que el 14% de los FXTAS refieren historia familiar de Parkinson por lo que puede confundirse con Síndrome de Parkinson. También pueden tener **distonías** (alteraciones del tono muscular) (Hagerman y cols. 2004; Baba y cols., 2005).

Diagnóstico del FXTAS

El requisito prioritario para diagnosticar a un paciente de FXTAS es realizar el estudio genético del SXF (Ver capítulo 7). El diagnóstico definitivo se realiza cuando aparte del estado de PM en FMR1, el paciente presenta un signo radiológico principal unido a ataxia y/o temblor intencional (Willemsen y cols., 2003). El diagnóstico se considera probable cuando al criterio radiológico principal se une algún signo clínico menor, como indica el siguiente esquema (Hagerman y cols., 2004):

- 1.A. Signos clínicos principales:
 - a) Temblor intencional
 - b) Ataxia
- 1.B. Signos clínicos menores:
 - a) Parkinsonismo
 - b) Déficit de moderado a grave en la memoria a corto plazo
 - c) Déficit de función ejecutiva
- 2.A. Signos radiológicos principales:
 - a) Lesiones en la sustancia blanca en el pedúnculo cerebeloso medio (visibles en la RMN)
- 2.B. Signos radiológicos menos frecuentes:
 - a) Lesiones en la sustancia blanca cerebral (visibles en la RMN)
 - b) Atrofia de moderada a grave.

Actualmente, ya han sido descritos los primeros casos de FXTAS en mujeres. Hasta el momento en ninguna de ellas se ha encontrado asociación con demencia, hallazgo que ha sido descrito en los varones con FXTAS. Este hecho puede ser debido a la presencia de dos cromosomas X en la mujer, o a los efectos de sus hormonas (Hagerman y cols., 2004).

Prevalencia

La prevalencia del FXTAS en varones mayores de 50 años (según Jacquemot y cols., 2004) es de aproximadamente 1/3000. Esta cifra situaría a este Síndrome como una de las causas monogénicas más frecuentes de temblor y ataxia entre la población adulta.

Bases moleculares que explican el FXTAS

El FXTAS está asociado a un aumento del ARN mensajero, que se produce en los portadores de PM en el gen FMR1. A este aumento de ARNm en las células se le atribuye un efecto tóxico que puede dar lugar a la formación de inclusiones intranucleares en el cerebro. (Hagerman y cols., 2001; Leehey y cols., 2003; Willemsen y cols., 2003).

Los estudios anatomopatológicos realizados en cerebros de pacientes con FXTAS demostraron la presencia de eosinófilos e inclusiones dentro del núcleo de las neuronas y astrositos. Estas inclusiones se encuentran en todo el cortex y tronco cerebral, pero no en las células de Purkinje del cerebelo. Estas inclusiones intranucleares observadas en los casos de FXTAS han sido también generadas en modelos de ratones transgénicos con un número de repeticiones CGG en el rango de premutación. (Greco y cols., 2002; Willemsen y cols. 2003; Loesch y cols., 2005).

En resumen, se puede decir que los estudios realizados hasta el momento demuestran que los adultos portadores de premutación en el gen FMR1 tienen un alto riesgo de desarrollar FXTAS. Por eso en las personas mayores con ataxia y temblor intencional se debería realizar un estudio genético para valorar si hay expansión en el gen FMR1, especialmente si además aparecen signos clínicos como parkinsonismo, disfunciones autonómicas o pérdida de la función cognitiva (Hagerman y cols., 2004).